

Untersuchungen zur
hyaluronidasehemmenden Wirkung eines
Heparinoids und deren Beeinflussung
durch Adrenalektomie und adrenolytische,
ganglienblockierende und
heparininaktivierende Substanzen

von

HELLA SCHNETTER

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen zur hyaluronidasehemmenden Wirkung eines
Heparinoids und deren Beeinflussung durch Adrenalektomie
und adrenolytische, ganglienblockierende und
heparininaktivierende Substanzen

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hella Schnetter

aus

Braunschweig

1960



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

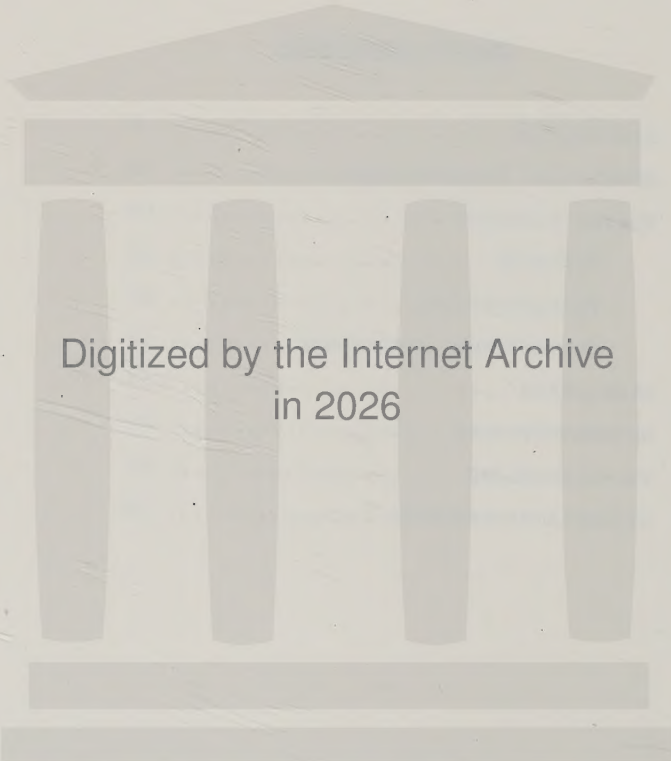
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Feb. 1961

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

Problematik	5
Chemie und Pharmakologie	8
Eigene Versuche	10
Methodik	10
Versuchsreihen	11
Statistische Auswertung	12
Diskussion	19
Zusammenfassung	21
Tabellenanhang	22
Literaturverzeichnis	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Problematik

Untersuchungen von M a t h i e s und Mitarbeitern¹⁻¹⁶ haben gezeigt, daß der Wirkungsmechanismus hyaluronidasehemmender Substanzen an eine Nebennierenmarksfunktion mit einer Ausschüttung von Katecholaminen gebunden zu sein scheint. Diese Freisetzung der Nebennierenmarks-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin scheint nicht direkt einen hyaluronidasehemmenden Effekt zu bedingen, sondern erst nach Rückgang eines erhöhten Katecholamin-Blutspiegels auf dessen normales Niveau über eine Heparin-Freisetzung aus den Mastzellen zu wirken¹⁷⁻¹⁸

Im einzelnen haben die Versuche ergeben, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung z.B. der Salizylate¹⁻², des Chloraethylbenzmethoxazons⁴, des Phenylbutazons³, der Glucocorticoide⁵ und der Moorbäder^{6,15} bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt, bei hypophysektomierten Tieren dagegen erhalten ist. Nach Untersuchungen von D o m e n j o z¹⁹, M a t h i e s¹⁵ und J u n g²⁰ führen die genannten hyaluronidasehemmenden Substanzen zu einer Stimulierung der Nebennierenrinde, die am Abfall des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren sichtbar wird. Da diese Stoffe also eine Aktivierung der Nebennierenrinde bewirken und bei adrenaletomierten Tieren eine hyaluronidasehemmende Wirkung dieser Substanzen ausbleibt, wurde zunächst angenommen, daß der Nebennierenrinde eine entscheidende Bedeutung für die Hyaluronidasehemmung zukommt. Diese Vermutung mußte jedoch ausgeschlossen werden, da weitere Versuche ergaben, daß bei hypophysektomierten Ratten keine Aktivierung der Nebennierenrinde stattfindet und der hyaluronidasehemmende Effekt doch erhalten ist. Es wurde nun eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung in Betracht gezogen. Diese Vermutung wurde durch den von

M a t h i e s und Mitarbeitern^{9,16}, S c h e u f e l e²¹ und S c h m i d t²² geführten Nachweis einer sowohl bei intakten als auch bei adrenaletomierten Ratten deutlich hyaluronidasehemmenden Wirkung der Nebennierenmarks-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin weiter erhärtet. Diese Nebennierenmarkshormone führen jedoch erst nach Abklingen ihres Effektes, der durch Veränderungen der Pupillenweite registriert werden kann, zu dem Phänomen ihrer Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität⁹. Auch von M a t h i e s und S c h l i e r f¹⁷ durchgeführte Versuche mit Adrenalininfusionen bei adrenaletomierten Ratten über mehrere Stunden zeigten, daß ein hyaluronidasehemmender Effekt erst nach Absetzen der Infusion zu Tage tritt. Er wird nur dann bereits während der Dauerinfusion sichtbar, wenn in dieser Zeit kurzfristige Applikationen höherer Adrenalin Dosen erfolgten. Aus diesen Versuchen wird geschlossen, daß nach Absinken eines höheren Katecholamin-Blutspiegels auf niedrigere Werte, etwa als Gegenregulation, ein Reaktionsablauf in Gang gesetzt wird, an dem vermutlich weitere körpereigene Stoffe beteiligt sind. Auf der Suche nach bereits bekannten Substanzen, die hier eine Rolle spielen könnten, wurde von M a t h i e s¹⁸, M a x e i n²³ und Z i w a r i²⁴ das Heparin einer näheren Betrachtung unterzogen. Vom Heparin ist durch P a n t l i t s c h - k o und K a i s e r²⁵ bereits eine auch in vitro hyaluronidasehemmende Wirkung bekannt. Heparin führt bei intakten Ratten in Dosen von 1,5 IE/100 g Ratte zu einer deutlichen Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität, die bei adrenaletomierten Tieren zwar geringer, aber noch statistisch zu sichern ist^{18,23,24}. Dieser hyaluronidasehemmende Effekt des Heparins kann nach Versuchen von M a x e i n²³ durch Protaminsulfat, dessen heparininaktivierende Wirkung bekannt ist, aufgehoben werden. Nach weiteren Untersuchungen von M a t h i e s und Mitarbeitern²⁶ wird auch die hyaluronidase-

hemmende Wirkung der Salizylate, des Prednisolons, des Phenylbutazons und der Moorbäder durch Protaminsulfat blockiert. Nach diesen Untersuchungsergebnissen erscheint es möglich, daß Heparin im Wirkungsablauf der Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität eine Rolle spielt.

Weiterhin haben M a t h i e s und Mitarbeiter²⁷ zeigen können, daß auch eine Beteiligung des Histamins nicht ausgeschlossen erscheint. Auch Histamin führt in vivo zu einer Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität, die durch ein Anti-Histaminikum aufgehoben wird. Untersuchungen ergaben²⁷, daß auch die hyaluronidasehemmende Wirkung der Salizylate, des Prednisolons, des Phenylbutazons und der Moorbäder durch Gabe eines Anti-Histaminikums blockiert wird. Zusammengefaßt konnte festgestellt werden, daß ein Adrenolytikum die Hyaluronidasehemmung aller geprüften Substanzen sowie des Heparins und des Histamins aufhebt, Protaminsulfat als Heparin-Antagonist auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins reduziert und ein Anti-Histaminikum den hyaluronidasehemmenden Effekt des Heparins sichtbar abschwächt¹⁸. Aus diesen Befunden schließt M a t h i e s¹⁸, daß nach Gabe einer hyaluronidasehemmenden Substanz sowohl Heparin als auch Histamin wirksam werden, wobei jedoch nicht Heparin ohne Histamin und umgekehrt nicht Histamin ohne Heparin zur Wirkung kommen kann. Diese Vermutung über- rascht nicht, da nach W e r l e und A m a n n²⁸ das Histamin in den Granula der Mastzellen chemisch an das Heparin gebunden ist.

Durch die genannten Untersuchungen wurde also auf die Bedeutung des Heparins als auch in vivo hyaluronidasehemmende Substanz hingewiesen. Daß allerdings auch das Heparin nicht die Substanz darstellt, die letztlich die Hyaluronidasehemmung bedingt, machen die Untersuchungen von A s c h t i a n y²⁹ wahrscheinlich, denn

die Mengen, die sich nach i.v. Applikation auf einen bestimmten Körperabschnitt verteilen, reichen nicht aus, um dort eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität sichtbar werden zu lassen.

Nach einer Arbeit von Williams³⁰ ist der hyaluronidasehemmende Effekt des Heparins nicht an dessen Wirkung auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes gebunden, da mit gleichen Dosen eines weitgehend depolymerisierten Xylanpolyschwefelsäureesters, der nur etwa 1/40 der Gerinnungsaktivität des Nativ-Heparins besitzt, die Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität in gleichem Ausmaß erzielt wird. Daher erschien es interessant, auch weitere Heparinoide auf ihre hyaluronidasehemmende Wirkung hin zu untersuchen. Uns stand eine Versuchssubstanz unter der Bezeichnung Heparinoid G 31150 (Geigy A.G., Basel) zur Verfügung, die in dieser Hinsicht geprüft werden sollte. Sie wurde in den Versuchen dieser Arbeit in gleicher Dosierung angewandt wie das Liquemin in den Untersuchungen von Maxeinen²³. Dabei entsprechen 1,5 IE Heparin (Liquemin) etwa 0,15 mg dieser Substanz.

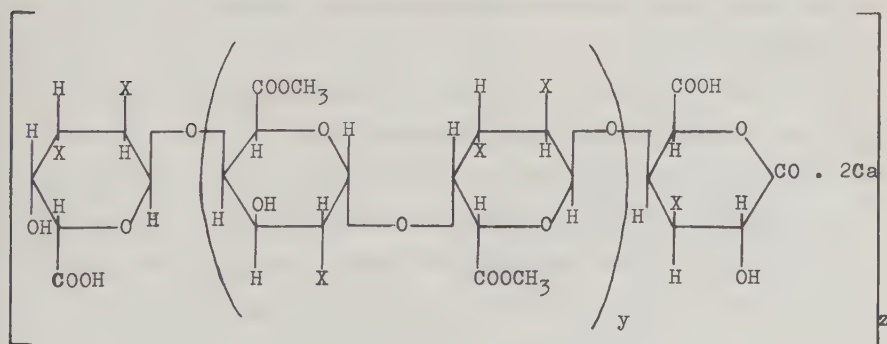
Es sollte dann weiterhin der Einfluß der Adrenalektomie, eines Ganglienblockers, des Ergotamintartrates, des Protaminsulfates und eines Anti-Histaminikums auf den hyaluronidasehemmenden Effekt des genannten Heparinoids untersucht werden.

Chemie und Pharmakologie.

Heparinoid G 31150 ist der Calciumkomplex der Sulfatierungsprodukte oxydativ abgebauter Polygalacturonsäuremethylester mit einem Calciumgehalt von 4,5% und einem mittleren Molekulargewicht von 40000. Es enthält 5,4% Methoxylgruppen und besitzt einen Schwefelgehalt von 13%. Seine wässrigen Lösungen sind wenig viskös und optisch aktiv. Wie das Heparin zeigt auch Heparinoid G 31150

eine intensive Beeinflussung der Blutgerinnung in vivo und in vitro. Es bewirkt eine Hemmung der Thrombinwirkung und erhöht die Rekalzifizierungszeit. Um die gleiche Antithrombinwirkung zu erzielen, sind bei G 31150 etwa fünf mal höhere Konzentrationen erforderlich als beim Heparin. Bei der Wirkung auf die Rekalzifizierungszeit ist der Initialeffekt des Heparinoids geringer als der des Heparins und die Rückkehr zur Norm verlangsamt. Protaminsulfat zeigt einen deutlich antagonistischen Effekt zu G 31150, die Wirkung von 1 mg Heparinoid kann in vitro durch 0,5 - 1 mg Protaminsulfat aufgehoben werden. Die Toxizität von G 31150 ist gering, in entsprechend hoher Dosierung führt es zu ausgedehnten Blutungen, die mittlere letale Dosis für Meerschweinchen liegt bei 3 g/kg intravenös. Bei Hunden wurden bei chronischer Belastung Schleimhautulcera beobachtet.

Die chemische Formel für das Heparinoid G 31150 lautet:



X = $-\text{OSO}_2\text{ONa}$

y = 2 - 4

z = 15 - 25

Eigene Versuche

Methodik

Die Untersuchungen wurden an männlichen weißen Ratten, welche 110 - 200 g wogen, durchgeführt. Auf der Bauchhaut, die vorher mit Pilca enthaart wurde, konnte die Hyaluronidase-Aktivität an der Ausbreitung von intracutan injizierten Farbstoff+Hyaluronidase-quaddeln sichtbar gemacht werden. Diese Quaddeln wurden jeweils vor und in bestimmten Zeitabständen nach Applikation der zu prüfenden Substanz gesetzt und die äußerste Grenze ihrer Ausbreitung nach 10 Minuten fixiert und auf einen Zelluloidfilm übertragen. Die Größe der Fläche wurde planimetrisch bestimmt und in mm^2 angegeben. Zur Kontrolle der Größenverhältnisse wurde gleichzeitig mit jeder Farbstoff+Hyaluronidasequaddel eine reine Farbstoffquaddel gesetzt und ausgewertet. Eine Farbstoff+Hyaluronidasequaddel breitet sich bedeutend rascher aus als eine reine Farbstoffquaddel, zeigt aber nach Gabe hyaluronidasehemmender Substanzen eben eine Hemmung ihrer Ausbreitung, während die reine Farbstoffquaddel bei einem spezifischen hyaluronidasehemmenden Effekt in ihrer Ausbreitung unbeeinflusst konstant bleibt.

Für eine Farbstoffquaddel wurde 0,1 ccm 0,06%iger Evansblaulösung verwendet, für die Farbstoff+Hyaluronidasequaddel 0,1 ccm Farbstofflösung, in der pro Quaddel 7,5 IE Hyaluronidase enthalten waren. Für die Narkose wurden im Ätherrausch 30 mg Evipan-Natrium/100 g Ratte subcutan gespritzt. Nach W i l h e l m i³¹ ist kein Einfluß der Barbiturate auf die Hyaluronidasehemmung zu erwarten. Die Adrenalektomie wurde in Äthernarkose 48 Stunden vor dem Versuch durchgeführt. Nach dieser Zeit ist nach K a r g³², B a c h m a n n³³ und C a n a l i s³⁴ keine Regeneration von Nebennierengewebe anzunehmen. Die operierten Tiere erhielten zur Aufrechter-

haltung des Ionenhaushaltes physiologische Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit und wurden kohlehydratreich mit Zucker und Haferflocken ernährt.

Versuchsreihen

1. In der 1. Versuchsreihe wurde geprüft, zu welchem Zeitpunkt die Hyaluronidasehemmung des applizierten Heparinoids ihren maximalen Wirkungsgrad erreicht hat. Zu diesem Zweck wurden den Tieren 0,15 mg Heparinoid/100 g Ratte in die freipräparierte Femoralvene injiziert und nach verschiedenen Zeitabständen die Hyaluronidase-Aktivität in oben beschriebener Weise registriert. Wie aus den Tabellen 1-3 hervorgeht, steigt der hyaluronidasehemmende Effekt des Heparinoids fortlaufend an, erreicht nach 60 Minuten seinen Maximalwert und fällt dann langsam wieder ab. Noch nach 80 Minuten ist eine Hemmung sichtbar.

2. Für die 2. Versuchsreihe wurden adrenaletomierte Tiere verwendet und die hyaluronidasehemmende Wirkung im Zeitpunkt ihres Maximaleffektes, also nach 40 und 60 Minuten, geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgezeichnet.

3. Intakten Ratten wurde in der 3. Versuchsreihe 30 Minuten vor der Heparinoid-Applikation 0,1 mg/100 g Camphidonium i.v. injiziert. Auch hier wurde, ebenso wie in den folgenden Versuchen, die Hyaluronidase-Aktivität nach 40 und 60 Minuten bestimmt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 5.

4. In der 4. Versuchsreihe wurden den Tieren unmittelbar vor dem Heparinoid 1,5 mg Protaminsulfat/Tier i.v. gespritzt und die Ergebnisse in Tabelle 6 dargestellt.

5. Für die 5. Versuchsreihe wurden 5 mg Avil/100 g Ratte i.v. injiziert und das Heparinoid 30 Minuten später gegeben. Diese Ergebnisse finden sich in Tabelle 7.

6. In der 6. Versuchsreihe wurden 0,8 mg Ergotamintartrat/100 g Ratte 30 Minuten vor der Heparinoid-Applikation subcutan gespritzt. Der Einfluß des Ergotamintartrates auf die Heparinoidwirkung geht aus Tabelle 8 hervor.

Statistische Auswertung

1. Statistisches Modell und Methodik

Primäre Aufgabe einer statistischen Auswertung von Versuchsergebnissen ist es, die Variabilität der beobachteten Werte in zwei Anteile zu zerlegen, und zwar in einen Anteil, der durch systematische Faktoren bedingt ist und in einen anderen Teil, der durch zufällige bzw. experimentell nicht genau kontrollierbare Einflüsse gegeben ist. Im Falle der vorliegenden Versuche ist prinzipiell mit zwei systematischen Faktoren zu rechnen, nämlich einmal mit dem Einfluß des jeweiligen Versuchstieres und zum anderen mit dem Einfluß der jeweiligen Versuchszeit, zu der die Hyaluronidase-Aktivität bestimmt wurde. Die Erfahrung bei der Auswertung früherer Versuche, insbesondere bei der Auswertung systematischer Versuche, hat gezeigt, daß man diesen systematischen Einflüssen am besten gerecht wird, wenn man der statistischen Auswertung ein lineares Modell zugrunde legt. Hierbei wird angenommen, daß ein Meßwert $x(V;t)$, der an dem Versuchstier V zu dem Zeitpunkt t bestimmt wurde, sich in der nachstehenden Formel darstellen läßt:

$$x(V;t) = a_v + b_t + e.$$

In diesem Ausdruck sollen a_v bzw. b_t Konstanten bedeuten, die nur von dem jeweiligen Versuchstier bzw. nur von der jeweiligen Versuchszeit abhängig und voneinander unabhängig sind. Diese beiden Konstanten sollen den systematischen Einfluß des jeweiligen Versuchstieres bzw. der jeweiligen Versuchszeit auf den Meßwert zum Ausdruck bringen. Die Größe e dagegen ist der Ausdruck desjenigen

Anteils der Variabilität der Meßwerte, der durch zufällige Einflüsse bedingt wird und der weiterhin mit "Versuchs-Variabilität" bezeichnet ist. Das Modell ist nur dann vollständig, wenn man bei dieser Größe e voraussetzt, daß sie eine normal verteilte Zufallsvariable ist, mit dem Erwartungswert 0 und einer Varianz σ^2 , die nur von der Versuchsanordnung, nicht jedoch von dem Versuchstier bzw. von der Versuchszeit abhängt. Aufgabe der statistischen Auswertung ist es, nach Festlegung des statistischen Modells optimale Schätzungen für die Konstanten, die in das Modell eingehen, und für die Versuchs-Variabilität zu ermitteln. Dies geschieht im vorliegenden Falle nach der Methode der kleinsten Quadrate, wobei die Versuchs-Variabilität mit Hilfe einer zweifachen Varianz-Analyse geschätzt wird. In den Varianz-Analysen ergibt sich diese Schätzung als Rest-Varianz. Zur Schätzung der Konstanten soll hier nur ausgeführt werden, in welcher Weise die Konstante b_t , die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gehört, geschätzt wird. Hierzu bedeutet $\bar{x}(t)$ das arithmetische Mittel aus allen Meßwerten, die zu dem Zeitpunkt t an sämtlichen Versuchstieren einer Versuchsreihe beobachtet wurden. Bei passender Normierung der individuellen Konstanten a_v der einzelnen Tiere ist dann $\bar{x}(t)$ eine optimale Schätzung im Sinne der Methode der kleinsten Quadrate für die zum Zeitpunkt t gehörige Konstante b_t . Innerhalb einer Versuchsreihe liegt eine Veränderung der Hyaluronidase-Aktivität nur dann vor, wenn die zu verschiedenen Zeiten gehörigen Konstanten b_t sich voneinander unterscheiden. Zur statistischen Prüfung der Frage, ob in einer Versuchsreihe eine solche Veränderung der Hyaluronidase-Aktivität vorliegt, war daher festzustellen, ob die beobachteten Meßwerte mit der Hypothese verträglich sind, daß die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gehörigen Konstanten b_t untereinander gleich sind. Trifft dies nicht zu, so kann als statistisch gesichert gelten,

daß im Verlauf der Versuchsreihe eine Änderung in der Hyaluronidase-Aktivität auftritt. Bei der vorliegenden Versuchsanordnung kann diese Hypothese am zweckmäßigsten mit Hilfe einer zweifachen Varianz-Analyse geprüft werden, wobei die "Varianz zwischen den Zeiten", die sich hierbei ergibt, ein Maß für die Abweichung des experimentell beobachteten Sachverhaltes von der obigen Hypothese darstellt. Ist diese Varianz-Komponente statistisch gesichert größer als die Schätzung der Versuchs-Variabilität, die Rest-Varianz, so ist die Prüf-Hypothese zu verwerfen, d.h. es liegt eine statistisch gesicherte Änderung der Hyaluronidase-Aktivität vor. Der anderen in der Varianz-Analyse auftretenden Varianz-Komponente "Varianz zwischen den Tieren" kommt unmittelbar für die vorliegende Fragestellung keine Bedeutung zu. Sie drückt lediglich aus, in welcher Weise sich das Reaktionsniveau der einzelnen Versuchstiere voneinander unterscheidet. Ist sie statistisch wesentlich größer als die Versuchs-Variabilität, so bedeutet dies, daß zu verschiedenen Versuchstieren verschiedene Konstanten a_v gehören. Auf Grund des linearen Modells kann die zu einem Versuchstier V gehörige Konstante a_v als das zu diesem Tier gehörige individuelle Reaktionsniveau gedeutet werden.

Liefert die Varianz-Analyse einen statistisch gesicherten Hinweis dafür, daß während einer Versuchsreihe eine Änderung in der Hyaluronidase-Aktivität eingetreten ist, so ist noch zu prüfen, zu welchem Zeitpunkt des Versuches gegenüber dem Ausgangswert diese Veränderung eingetreten ist und in welcher Richtung sie verlaufen ist, d.h. ob eine Vergrößerung oder eine Verminderung der Hyaluronidase-Aktivität stattgefunden hat. Die Richtung der Veränderung kann dadurch ermittelt werden, daß man die Differenz zwischen der zum Zeitpunkt t gehörigen Konstante b_t und der Konstanten b_0 berechnet, die zum Ausgangswert gehört. Allerdings lassen sich aus

den Versuchen nur Schätzwerte für diese Differenz ermitteln, Werte, die sich in Form der Mittelwertsdifferenzen

$$\delta \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(0)$$

darstellen, wobei $\bar{x}(0)$ derjenige Mittelwert ist, der zu dem unbeeinflussten Ausgangswert gehört. Eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität zum Zeitpunkt t des Versuches liegt nur dann vor, wenn die zugehörige Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ einen negativen Wert besitzt. Als statistisch gesichert kann die Änderung der Hyaluronidase-Aktivität zum Zeitpunkt t nur dann gelten, wenn die entsprechende Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ gesichert von 0 verschieden ist. Die Varianz-Analyse sagt nur darüber etwas aus, ob für mindestens einen Zeitpunkt eine gesicherte Mittelwertsdifferenz vorliegt, sie gibt keine Auskunft darüber, für welchen speziellen Zeitpunkt dies der Fall ist. Um auch diese Frage zu klären, muß im Anschluß an die Varianz-Analysen ein weiterer Test durchgeführt werden, der von D u n c a n³⁵ entwickelte Test zur simultanen Prüfung mehrerer Mittelwertsdifferenzen im Anschluß an eine Varianz-Analyse.

Da aus Gründen der experimentellen Technik bei den vorliegenden Versuchen keine Doppelbestimmungen am gleichen Versuchstier zur gleichen Versuchszeit durchgeführt werden konnten, nämlich auf Grund der beschränkten Größe der Bauchhaut der Versuchstiere, kann die Richtigkeit des zugrunde gelegten statistischen Modells nicht unmittelbar mit Hilfe der vorliegenden Versuche geprüft werden. Unter Richtigkeit ist eine angemessene Übereinstimmung zwischen den Werten, die auf Grund des statistischen Modells erwartet werden müßten und denjenigen Werten, die tatsächlich beobachtet worden sind, zu verstehen. Es gibt jedoch eine Möglichkeit, zumindest abzuschätzen, ob das gewählte Modell vernünftig ist. Der Vorgang ist folgender: die zum Zeitpunkt t einer Versuchsreihe an sämtlichen Versuchstieren gemessenen Werte weisen eine bestimmte Variabilität

auf, als deren Maß die empirische Varianz s_t^2 dieser Meßwerte angesehen wurde. Wenn das gewählte statistische Modell den realen Sachverhalt in angemessener Weise wiedergibt, muß erwartet werden, daß die zu verschiedenen Zeiten gehörigen empirischen Varianzen s_t^2 alles Schätzwerte der gleichen übergeordneten Varianz sind, d. h. daß sie untereinander homogen sein müssen. Ob diese Annahme zutrifft, kann mit Hilfe des Bartlett-Tests geprüft werden. Bei allen Versuchsreihen wurde daher auch noch dieser Test durchgeführt.

Die Auswertung der Ergebnisse wurde für die reinen Farbstoffquaddeln und für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln getrennt vorgenommen, da die Erfahrung gezeigt hat, daß sich die beiden Quaddel-Typen in unterschiedlicher Weise verhalten. Das zugrunde gelegte statistische Modell war jedoch in beiden Fällen das gleiche.

2. Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Das Ergebnis der durchgeführten Varianz-Analysen ist in den Tabellen 9-16 dargestellt. In den Schemata der Varianz-Analysen bedeutet:

- n : die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- SAQ : das Summenabstandsquadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ : das mittlere Abstandsquadrat der Varianz-Komponente;
- $F_{\text{emp.}}$: der Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Versuchs-Variabilität (Rest-Varianz);
- p : die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen Prüfverteilung.

Am Fuße jeder Varianz-Analyse ist das Ergebnis des Bartlett-Tests angegeben. Es bedeutet hierin n die Zahl der Freiheitsgrade der χ^2 Verteilung, welcher die Prüfgröße $\chi_{\text{emp.}}^2$ genügt, wenn die Hypothese zutrifft, daß die verglichenen Varianzen s_t^2 untereinander homogen seien.

Die Mittelwerte $\bar{x}(t)$ der zu jedem Zeitpunkt t an den Versuchsreihen beobachteten Werte, die empirischen Varianzen s_t^2 dieser Werte und die Mittelwertsdifferenzen $\delta \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(0)$ finden sich in den Tabellen 17-24. In diesen Tabellen ist außerdem das Ergebnis des Duncan - Tests für jeden Zeitpunkt aufgezeichnet. Es wurde angegeben, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, daß die betreffende Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ gesichert von 0 verschieden ist. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit kann nur dann angeführt werden, wenn sie nicht größer als 5% ist, da nur in diesem Falle von einer statistischen Sicherung gesprochen werden kann. Diese Voraussetzung ist jedoch in den vorliegenden Versuchen immer erfüllt. Schließlich enthalten diese Tabellen noch die in üblicher Weise berechneten prozentualen Hemmungen für jeden Zeitpunkt des Versuches.

3. Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Bei keiner Versuchsreihe besitzt die Prüfgröße $\chi_{\text{emp.}}^2$ des Bartlett - Tests in der zugehörigen Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner als 5% ist. Dies bedeutet, daß der Test bei keiner Versuchsreihe einen Anlaß dafür bietet, die Hypothese zu verwerfen, die miteinander verglichenen Varianzen s_t^2 seien untereinander nicht homogen. Es kann daher behauptet werden, daß zumindest in dieser Hinsicht das statistische Modell den realen Sachverhalt angemessen wiedergibt .

Die Varianz-Analysen liefern nur für die Zeitpunkte 5' und 40' nach Heparinoidgabe bei den Normaltieren einen Hinweis dafür, daß zu diesem Zeitpunkt eine Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoffquaddel gegenüber dem Ausgangswert eingetreten ist. Bei allen anderen Versuchsreihen ergeben sich aus den Varianz-Analysen keine Hinweise dafür, daß die reine Farbstoffquad-

del in ihrer Diffusionsgeschwindigkeit durch die applizierten Substanzen beeinflusst wird.

In sämtlichen Varianz-Analysen, die sich mit dem Verhalten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel beschäftigen, besitzt der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$, der zur Varianz-Komponente zwischen den Zeiten gehört, in der entsprechenden F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner als 0,1% ist. Es kann daher als statistisch hoch gesichert gelten, daß in allen zugehörigen Versuchsreihen eine Veränderung in der Hyaluronidase-Aktivität nach Applikation der jeweiligen Substanzen eingetreten ist.

Das Ergebnis des D u n c a n - Tests zeigt, daß zu allen Zeiten der einzelnen Versuchsreihen eine gesicherte Änderung der Hyaluronidase-Aktivität vorliegt und daß es sich, wie aus dem Vorzeichen der Mittelwertsdifferenz hervorgeht, um eine Hemmung dieser Aktivität handelt. Bei den Versuchsreihen mit Camphidonium und mit Protaminsulfat ist die Sicherung für die Zeitpunkte jeweils 40' nach Heparinoid-Applikation allerdings nur als schwach anzusehen, die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 5%, für alle anderen Zeitpunkte bzw. Versuchsreihen liegt dagegen eine hohe statistische Sicherung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 1% ist, vor.

Insgesamt ergibt sich somit zunächst, daß Heparinoid eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität bewirkt, deren Maximalwert 60 Minuten nach der Applikation festzustellen ist. Zu diesem Zeitpunkt ist die Fläche der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel um 58 mm^2 , das sind 77,7 %, kleiner als diejenige der unbeeinflussten Quaddel vor Beginn des Versuches. Weiter zeigt sich, daß durch keine der Substanzen, die simultan mit Heparinoid injiziert wurden, eine vollständige Blockade der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Heparinoids erzielt werden konnte, ebenso wenig durch die Adrenalektomie. Aller-

dings ist in jedem Falle die beobachtete Verringerung der Fläche der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel 60' p.i. wesentlich kleiner als die bei alleiniger Applikation von Heparinoid bzw. ohne Adrenalektomie. Am stärksten ist die Aufhebung der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Heparinoids bei der gleichzeitigen Injektion von Protaminsulfat zu beobachten. Hierbei beträgt die Verringerung der Fläche der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel 60' p.i. nur noch 6 mm^2 gegenüber dem Ausgangswert. Diese Veränderung konnte nur deshalb noch statistisch gesichert werden, weil die Versuchsvariabilität innerhalb dieser Versuchsreihe außerordentlich gering ist.

Diskussion

Die Ergebnisse der Versuchsreihe 1 zeigen, daß mit dem geprüften Heparinoid in vivo eine Hyaluronidasehemmung gleicher Größenordnung erzielt werden konnte, wie sie M a x e i n²³ beim Nativ-Heparin fand.

Aus der Versuchsreihe 2 ist erkennbar, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparinoids wie die des Heparins bei adrenalektomierten Tieren wohl noch vorhanden ist, jedoch gegenüber intakten Ratten abgeschwächt zu sein scheint. Eine Erklärung für diesen Befund einer reduzierenden Wirkung der Adrenalektomie auf die Hyaluronidasehemmung kann zunächst nicht gegeben werden. Wichtig erscheint jedoch die Feststellung, daß der hyaluronidasehemmende Effekt dieser Substanzen durch die Adrenalektomie nicht aufgehoben wird.

In Versuchsreihe 3 brachte die Anwendung von Camphidonium als Ganglienblocker ähnliche Ergebnisse im Sinne einer Reduzierung des hyaluronidasehemmenden Effektes wie in den Versuchen mit adrenalektomierten Tieren. Nach den Untersuchungen von B e i n - M e y -

e r³⁶ wird durch Ganglienblocker die synaptische Übertragung von den Nebennierennerven auf die Markzellen beeinflusst, woraus die Feststellung von Eichholtz³⁷ resultiert, daß, allgemein gesagt, das Nebennierenmark durch Ganglioplegika blockiert wird. In diesem Sinne ist der gleichartige Ausfall dieser Untersuchungen bei adrenaletomierten Tieren einerseits und bei intakten Ratten nach Camphidonium-Applikation andererseits zu verstehen.

Daß, wie Versuchsreihe 4 zeigt, durch Protaminsulfat-Injektionen die Hyaluronidasehemmung des geprüften Heparinoids praktisch völlig aufgehoben wird, entspricht ebenfalls den Verhältnissen, die Maxein²³ beim Nativ-Heparin fand.

Wie die Versuchsreihe 5 zeigt, wird durch Avil als Antihistaminikum der hyaluronidasehemmende Effekt des Heparinoids weitgehend aufgehoben, wenn auch 60 Minuten nach der Heparinoidgabe noch eine geringe Hemmung feststellbar ist. Auf die Wirkungsweise eines Antihistaminikums auf die Hyaluronidasewirkung wurde bereits hingewiesen.

Nach den Ergebnissen der Versuchsreihe 6 vermag Ergotamintartrat die Hyaluronidasehemmung durch das Heparinoid nur in mäßigem Ausmaß zu reduzieren. Prinzipiell stimmt auch dieser Befund mit den Ergebnissen der Untersuchungen am Nativ-Heparin überein. Nach Bircherr und Schallch³⁸ besitzt Ergotamin in bestimmten Wirkungsqualitäten auch einen antihistaminergischen Effekt, so daß die Einwirkung des Ergotamintartrates auf den Wirkungsabfall der Hyaluronidasehemmung nicht allein als durch seinen Charakter als Adrenolytikum bedingt gedeutet werden darf.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine dem Heparin ähnliche Substanz, das Heparinoid G 31 150, auf seine hyaluronidasehemmende Wirkung geprüft. Es konnte gezeigt werden, daß Art und Ausmaß der Wirkung des Heparinoids auf die Hyaluronidasehemmung etwa die gleichen sind wie die des Nativ-Heparins und daß diese Wirkung wie die des Heparins durch Ganglienblocker, durch ein Antihistaminikum oder nach Adrenalektomie mehr oder weniger stark abgeschwächt, jedoch nicht aufgehoben wird. Der Inaktivator des Heparins, das Protaminsulfat, blockiert auch die Hyaluronidasehemmung des Heparinoids nahezu vollständig, und der reduzierende Effekt des Ergotamintartrates auf die hyaluronidasehemmende Wirkung war wie beim Nativ-Heparin auch bei dem Heparinoid zu beobachten. Es bestehen also keine prinzipiellen Unterschiede zwischen der Wirkung des Heparinoids G 31 150 auf die Hyaluronidasehemmung und der des Nativ-Heparins.

T a b e l l e n a n h a n g

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	5'nach	40'nach	vor	5'nach	40'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v.					
1	115	102	106	111	240	204	185
	115	100	119	115	190	168	147
	115	102	120	119	166	150	142
	150	119	121	122	180	163	140
	140	118	122	120	183	170	144

Tabelle 1

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10'nach	60'nach	vor	10'nach	60'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v.					
1	140	115	118	113	181	165	139
	125	119	114	135	191	169	125
	120	110	114	111	187	170	114
	140	119	129	119	188	166	142
	160	137	125	129	228	192	165

Tabelle 2

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	20'nach	80'nach	vor	20'nach	80'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v.					
1	180	129	125	130	180	153	167
	165	112	116	127	166	146	149
	165	127	121	124	185	154	175
	185	114	111	115	191	151	155
	180	130	128	122	182	158	161

Tabelle 3

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	40'nach	60'nach	vor	40'nach	60'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v. nach Adrenalektomie					
2	175	125	135	130	226	215	203
	185	128	129	130	215	200	190
	175	137	132	139	214	200	195
	140	134	133	136	202	187	183
	175	145	145	146	223	203	200

Tabelle 4

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	40'nach	60'nach	vor	40'nach	60'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v. + 0,1 mg Camphidonium auf 100 g Ratte i.v.30'vorher					
3	155	129	123	126	228	211	202
	160	144	148	149	233	219	205
	165	133	139	136	228	211	202
	160	155	156	154	237	220	210
	195	141	143	142	215	200	198

Tabelle 5

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	40'nach	60'nach	vor	40'nach	60'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v. + 1,5 mg Protaminsulfat/Ratte i.v.direkt vorher					
4	165	131	127	128	198	195	193
	170	142	142	148	226	221	218
	175	125	134	136	215	210	208
	185	141	140	142	184	183	181
	150	135	137	140	197	197	192

Tabelle 6

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	40'nach	60'nach	vor	40'nach	60'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v. + 5 mg Avil auf 100 g Ratte i.v. 30'vorher					
5	165	144	146	145	225	223	215
	200	135	136	144	200	195	193
	155	136	139	141	220	210	209
	135	140	155	145	233	227	224
	180	123	121	127	198	193	189

Tabelle 7

Versuchsreihe	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	40'nach	60'nach	vor	40'nach	60'nach
		0,15 mg Heparinoid auf 100 g Ratte i.v. + 0,8 mg Ergotamintartrat/100 g Ratte s.c.30'vorher					
6	145	135	145	142	207	180	178
	180	140	138	142	214	181	177
	140	136	149	142	224	193	178
	175	132	128	129	232	198	181
	155	137	144	140	200	177	170

Tabelle 8

Heparinoid

5' und 40'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	437	109	5.11	5.0 %
Zwischen Zeiten	2	288	144	6.73	5.0 %
Rest - Varianz	8	171	21		
Gesamt - Varianz	14	896	64		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.405; 30\% < p < 50\%$$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	5.897	1.474	34.99	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	4.042	2.021	47.97	0.1 %
Rest - Varianz	8	337	42		
Gesamt - Varianz	14	10.276	734		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.810; 50\% < p < 70\%$$

Heparinoid

10' und 60'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	608	157	3'16	-
Zwischen Zeiten	2	7	4	-	-
Rest - Varianz	8	397	50		
Gesamt - Varianz	14	1.032	74		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0'816; 50\% < p < 70\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.812	703	9'61	1'0 %
Zwischen Zeiten	2	8.547	4.274	58'43	0'1 %
Rest - Varianz	8	585	73		
Gesamt - Varianz	14	11.944	853		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1'334; 50\% < p < 70\%$

Heparinoid

20' und 80'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	451	113	5.43	5.0 %
Zwischen Zeiten	2	30	15	-	-
Rest - Varianz	8	166	21		
Gesamt - Varianz	14	647	46		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.648; 50\% < p < 70\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	527	132	3.47	-
Zwischen Zeiten	2	2.107	1.054	27.72	0.1 %
Rest - Varianz	8	304	38		
Gesamt - Varianz	14	2.938	210		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.675; 20\% < p < 30\%$

Heparinoid nach Adrenalektomie

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	508	127	14.94	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	15	8	-	-
Rest - Varianz	8	68	9		
Gesamt - Varianz	14	591	42		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.275; 80\% < p < 90\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	958	240	42.54	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	1.244	622	100.00	0.1 %
Rest - Varianz	8	45	6		
Gesamt - Varianz	14	2.247	161		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.290; 80\% < p < 90\%$

Heparinoid und Camphidonium

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.448	362	59.05	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	5	3	-	-
Rest - Varianz	8	49	6		
Gesamt - Varianz	14	1.502	107		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.148; 90\% < p < 95\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	559	140	2.07	-
Zwischen Zeiten	2	1.581	791	11.71	1.0 %
Rest - Varianz	8	54	7		
Gesamt - Varianz	14	2.194	157		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.565; 30\% < p < 50\%$

Heparinoid und Protaminsulfat

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	486	122	13·13	1·0 %
Zwischen Zeiten	2	42	21	2·27	-
Rest - Varianz	8	74	9		
Gesamt - Varianz	14	602	43		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·045; 95\% < p < 98\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.782	696	100·00	0·1 %
Zwischen Zeiten	2	78	39	22·28	0·1 %
Rest - Varianz	8	14	2		
Gesamt - Varianz	14	2.874	205		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·099; 95\% < p < 98\%$

Heparinoid und Avil

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	987	247	14.62	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	64	32	1.90	-
Rest - Varianz	8	135	17		
Gesamt - Varianz	14	1.186	85		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.297; 50\% < p < 70\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.782	696	100.00	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	215	108	35.83	0.1 %
Rest - Varianz	8	24	3		
Gesamt - Varianz	14	3.021	216		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.014; 98\% < p < 99\%$

Heparinoid und Ergotamintartrat

40' und 60'

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	309	77	5.15	5.0 %
Zwischen Zeiten	2	59	30	1.97	-
Rest - Varianz	8	120	15		
Gesamt - Varianz	14	488	35		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 4.003; 10\% < p < 20\%$

Farbstoff+Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	848	212	8.00	1.0 %
Zwischen Zeiten	2	4.079	2.040	76.96	0.1 %
Rest - Varianz	8	212	27		
Gesamt - Varianz	14	5.139	367		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 4.248; 10\% < p < 20\%$

Heparinoid (5' und 40')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	108	89			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	192	802			
Farbstoffquaddel nach 5'	118	43	+ 10		5 %
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 5'	171	401	- 21	26.9 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 40'	117	19	+ 9		5 %
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40'	152	355	- 40	51.9 %	1 %

Tabelle 17

Heparinoid (10' und 60')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	120	104			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	195	353			
Farbstoffquaddel nach 10'	120	45	0		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 10'	172	124	- 23	30.3 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 60'	121	107	+ 1		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60'	137	371	- 58	77.7 %	1 %

Tabelle 18

Heparinoid (20'und 80')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	122	75			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	181	86			
Farbstoffquaddel nach 20'	120	47	- 2		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 20'	152	19	- 29	48'3 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 80'	124	32	+ 2		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 80'	161	103	- 20	33'0 %	1 %

Tabelle 19

Heparinoid nach Adrenalektomie(40'und 60')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	134	62			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	216	87			
Farbstoffquaddel nach 40'	135	37	+ 1		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40'	201	99	- 15	18'5 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 60'	136	45	+ 2		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60'	194	64	- 22	26'9 %	1 %

Tabelle 20

Heparinoid und Camphidonium(40'und 60')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	140	103			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	228	69			
Farbstoffquaddel nach 40'	142	151	+ 2		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40'	212	65	- 16	18'4 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 60'	142	121	+ 2		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60'	203	20	- 25	28'5 %	1 %

Tabelle 21

Heparinoid und Protaminsulfat(40'und 60')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	135	50			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	204	272			
Farbstoffquaddel nach 40'	136	35	+ 1		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40'	201	214	- 3	4'2 %	5 %
Farbstoffquaddel nach 60'	139	55	+ 4		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60'	198	212	- 6	8'3 %	1 %

Tabelle 22

Heparinoid und Avil(40'und 60')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t)-\bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	136	62			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	215	241			
Farbstoffquaddel nach 40'	139	159	+ 3		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40'	210	243	- 5	7*3 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 60'	140	59	+ 4		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60'	206	218	- 9	12*0 %	1 %

Tabelle 23

Heparinoid und Ergotamintartrat(40' und 60')

	$\bar{x}(t)$	s^2_t	$\bar{x}(t)-\bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
Farbstoffquaddel vor	136	8			
Farbstoff+Hyase-Quaddel vor	215	165			
Farbstoffquaddel nach 40'	141	67	+ 5		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 40'	186	84	- 29	38*5 %	1 %
Farbstoffquaddel nach 60'	139	32	+ 3		
Farbstoff+Hyase-Quaddel nach 60'	177	17	- 38	50*3 %	1 %

Tabelle 24

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35 (1957), 17
- 2) Mathies, H.: Arzneimittel-Forsch. 8 (1958), 233
- 3) Mathies, H., Biechele, J., Hartmann, M.: Aerztl. Forschg. eingereicht
- 4) Mathies, H. u. Werther, G.v.: Arzneimittel-Forsch. im Druck
- 5) Mathies, H.: Zschr. exper. Med. 131 (1959), 118
- 6) Mathies, H. u. Werther, G.v.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5 (1958), 503
- 7) Mathies, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 64 (1958), 617
- 8) Mathies, H.: Aerztl. Forschg. 12 (1958), 2
- 9) Mathies, H.: Arch. internat. pharmacodyn. therap. im Druck
- 10) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18 (1959), 5-6
- 11) Mathies, H.: Med. Mschr. 12 (1957), 791
- 12) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 17 (1958), 9-10
- 13) Mathies, H. u. Werther, G.v.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5 (1958), 6
- 14) Mathies, H.: 6. internat. Kongreß f. Moorforsch. Brüssel 1958
- 15) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. im Druck
- 16) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J., Schmidt, D.: Med. exper. im Druck
- 17) Mathies, H. u. Schlierf, G.: im Manuskript
- 18) Mathies, H.: Vortrag Ges. inn. Med. Wiesbaden 1959
- 19) Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. Pharmak. 225 (1955), 14
- 20) Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 21) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 22) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 23) Maxein, H.: Diss. München 1959
- 24) Ziware, P.: Diss. München in Vorbereitung
- 25) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E.: Biochem. Zschr. 322 (1951), 137
- 26) Mathies, H. u. Mitarbeiter: in Vorbereitung
- 27) Mathies, H. u. Mitarbeiter: in Vorbereitung
- 28) Werle, E. u. Amann, R.: Naturwissenschaften 42 (1955), 583

- 29) Aschtiany, A.: Diss. München in Vorbereitung
- 30) Willms, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 31) Wilhelmi, G. zitiert Domenjoz, R. (19)
- 32) Karg, H.: persönliche Mitteilung
- 33) Bachmann, R.: Handbuch d. mikroskop. Anatomie d. Menschen VI/5 (1954),
222 ff., Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg
- 34) Canalis, P.: Internat. Mschr. Anat. 4 (1887a), 312; zit. Bachmann (33)
- 35) Duncan, D. B.: Multiple Range and Multiple Tests Biometrics Vol. 11, 1
- 36) Bein, H. - J. u. Meyer, R.: Schweiz. med. Wschr. 81 (1951), 446
- 37) Eichholtz, F.: Lehrbuch d. Pharmakol. (1957), 80
- 38) Bircher, R. u. Schalch, W. R.: Helvet. physiol. pharmacol. acta 61948813

Herrn Professor Dr. W.Seitz danke ich für die Überlassung des
Themas und Herrn Dipl.- Math.K.Liebrich für die Übernahme der
statistischen Auswertung.Mein besonderer Dank gilt Herrn
Dr.H.Mathies für die Beratung und Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit.Die Versuchssubstanz G 31150 und die pharma-
kologischen Daten wurden freundlicherweise von der Firma
J.R. Geigy A.G. Basel zur Verfügung gestellt.

Am 22.11.1935 wurde ich, Hella Schnetter, in Braunschweig geboren. Mein Vater, Otto Schnetter, ist Ingenieur, meine Mutter, Hildegard Schnetter, geborene Michelmann, ist seit dem Krieg wieder als Lehrerin tätig. Ich absolvierte 3 Volksschulklassen und besuchte 9 Jahre die Oberschule Kleine Burg in Braunschweig. Im März 1955 habe ich das Abitur gemacht und darauf das Medizinstudium in Freiburg im Breisgau begonnen. Im Sommer 1957 habe ich in München die ärztliche Vorprüfung abgelegt und im Dezember 1960 ebenfalls in München das medizinische Staatsexamen bestanden. Während meiner Studienzeit verbrachte ich längere Zeit in Wien, Italien und Frankreich.

